



TITLE:

アルツハイマー病治療薬を目指した新規GABAA $\alpha$ 5ネガティブアロステリックモジュレーターの薬理学的研究( Abstract\_要旨 )

AUTHOR(S):

川原田, 宗市

---

CITATION:

川原田, 宗市. アルツハイマー病治療薬を目指した新規GABAA $\alpha$ 5ネガティブアロステリックモジュレーターの薬理学的研究. 京都大学, 2019, 博士(薬科学)

ISSUE DATE:

2019-03-25

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k21714>

RIGHT:

京都大学	博 士（薬科学）	氏 名	川原田 宗市
論文題目	アルツハイマー病治療薬を目指した新規GABA <sub>A</sub> α5ネガティブアロステリックモジュレーターの薬理学的研究		
<p>（論文内容の要旨）</p> <p>アルツハイマー病患者の脳内では、抑制性神経伝達物質のγアミノ酪酸（GABA）が増加しており、またアルツハイマー病トランスジェニックマウスモデルである5xFADマウスにおいてGABA受容体サブタイプの一つであるクロライドチャネルGABA<sub>A</sub>α5（α5サブユニットを有するGABA<sub>A</sub>受容体）が増加していることが報告されている。GABA<sub>A</sub>α5は学習記憶に関与する海馬に多く発現していること、及びGABA<sub>A</sub>α5欠損マウスは野生型マウスよりも海馬依存的学习記憶能が高いことも知られている。これらの知見から、アルツハイマー病ではGABA<sub>A</sub>α5シグナル伝達経路の過剰活性化により興奮性神経伝達が抑制されるために、学習記憶能が障害されると考えられる。したがって、GABA<sub>A</sub>α5の活性を阻害する薬剤はアルツハイマー病などの認知機能障害を改善することが期待される。GABA<sub>A</sub>受容体の各サブタイプの遺伝子改変動物を用いた研究や、GABA<sub>A</sub>受容体制御剤として知られているベンゾジアゼピン系薬剤を用いた薬理学的研究から、GABA<sub>A</sub>の各サブタイプの機能は異なっており、主にGABA<sub>A</sub>α1は鎮静作用、GABA<sub>A</sub>α2及びGABA<sub>A</sub>α3は抗不安作用、GABA<sub>A</sub>α5は学習記憶抑制作用をそれぞれ担っていると考えられている。GABA<sub>A</sub>サブタイプ非選択的阻害剤にはGABA<sub>A</sub>α5阻害による学習記憶促進作用が期待されるが、GABA<sub>A</sub>α1阻害及びGABA<sub>A</sub>α2/3阻害による痙攣作用及び不安作用の懸念がある。したがって、認知機能改善剤を創製するにはGABA<sub>A</sub>α5に対する高い選択性が必要である。GABA<sub>A</sub>受容体サブタイプ選択的クロライド流入促進剤（ポジティブアロステリックモジュレーター、PAM）あるいは抑制剤（ネガティブアロステリックモジュレーター、NAM）の中には、ベンゾジアゼピン結合部位に作用する化合物がある。これまでに約12万の化合物を評価し、ベンゾジアゼピン結合部位に作用するGABA<sub>A</sub>α5 NAMの新規ケモタイプを見出した。本研究では、新規認知機能改善剤を創製することを目指してこれら化合物を用いた薬理学的研究を行った。</p> <p>マウス海馬初代神経細胞及びグリア細胞共培養系において多点微小電極（MEA）による細胞外電位を多変量解析した結果、GABA<sub>A</sub>α5 NAMはアセチルコリンエステラーゼ阻害剤と類似した電気生理学的反応パターンを示した。一方、NMDA拮抗作用を有するアルツハイマー型認知症治療薬であるメマンチン、及び認知機能促進作用が報告されているD-cycloserineとの類似性は低かった。よって、GABA<sub>A</sub>α5 NAMで期待される認知機能改善作用はアセチルコリンエステラーゼ阻害剤に類似する可能性がある。</p> <p>MEA実験において、アルツハイマー病の原因物質と考えられているAβ処置により反応性が変動することを確認した。GABA<sub>A</sub>α5 NAM及びドネペジルはAβ処置による変化を抑制し、両化合物を共処置することで併用効果が認められた。よって、GABA<sub>A</sub>α5 NAMはAβによる神経活動障害を改善し、更にコリンエステラーゼ阻害剤との併用効果を有する可能性が示され、アルツハイマー病治療薬として有用であると考えられた。</p> <p>経口吸収性を有するGABA<sub>A</sub>α5サブタイプ選択的なNAMであるONO-8590580を見出し、薬理的プロファイリングを行った。ONO-8590580は海馬長期増強（LTP）を増強した。また、不安及び痙攣を誘発せずに学習記憶障害を改善した。</p> <p>以上、マウス海馬初代培養における電気生理学的研究から、GABA<sub>A</sub>α5 NAMが既存のアルツハイマー病治療薬と類似した反応を示し、更に既存薬との併用効果を示すことを明らかにした。また、新規ケモタイプのONO-8590580の<i>in vitro</i>プロファイルを解析するとともに、<i>in vivo</i>評価においてONO-8590580が痙攣及び不安を誘発せずに認知機能を改善することを明らかにした。これらの知見から、ONO-8590580がアルツハイマー病及び他の認知症における認知障害を改善する薬</p>			

剤になることが期待される。

## (論文審査の結果の要旨)

アルツハイマー病患者の脳内では、抑制性神経伝達物質の $\gamma$ アミノ酪酸 (GABA) が増加しており、またアルツハイマー病トランスジェニックマウスモデルである 5xFADマウスにおいてGABA受容体サブタイプの一つであるクロライドチャンネル  $\text{GABA}_{\text{A}}\alpha 5$  ( $\alpha 5$ サブユニットを有する $\text{GABA}_{\text{A}}$ 受容体) が増加していることが報告されている。 $\text{GABA}_{\text{A}}\alpha 5$ は学習記憶に関与する海馬に多く発現していること、及び  $\text{GABA}_{\text{A}}\alpha 5$ 欠損マウスは野生型マウスよりも海馬依存的学習記憶能が高いことも知られている。これらの知見から、アルツハイマー病では $\text{GABA}_{\text{A}}\alpha 5$ シグナル伝達経路の過剰活性化により興奮性神経伝達が抑制されるために、学習記憶能が障害されると考えられる。したがって、 $\text{GABA}_{\text{A}}\alpha 5$ の活性を阻害する薬剤はアルツハイマー病などの認知機能障害を改善することが期待される。 $\text{GABA}_{\text{A}}$ 受容体の各サブタイプの遺伝子改変動物を用いた研究や、 $\text{GABA}_{\text{A}}$ 受容体制御剤として知られているベンゾジアゼピン系薬剤を用いた薬理学的研究から、 $\text{GABA}_{\text{A}}$ の各サブタイプの機能は異なっており、主に $\text{GABA}_{\text{A}}\alpha 1$ は鎮静作用、 $\text{GABA}_{\text{A}}\alpha 2$ 及び $\text{GABA}_{\text{A}}\alpha 3$ は抗不安作用、 $\text{GABA}_{\text{A}}\alpha 5$ は学習記憶抑制作用をそれぞれ担っていると考えられている。 $\text{GABA}_{\text{A}}$ サブタイプ非選択的阻害剤には $\text{GABA}_{\text{A}} \alpha 5$ 阻害による学習記憶促進作用が期待されるが、 $\text{GABA}_{\text{A}}\alpha 1$ 阻害及び $\text{GABA}_{\text{A}}\alpha 2/3$ 阻害による痙攣作用及び不安作用の懸念がある。したがって、認知機能改善剤を創製するには $\text{GABA}_{\text{A}}\alpha 5$ に対する高い選択性が必要である。 $\text{GABA}_{\text{A}}$ 受容体サブタイプ選択的クロライド流入促進剤 (ポジティブアロステリックモジュレーター、PAM) あるいは抑制剤 (ネガティブアロステリックモジュレーター、NAM) の中には、ベンゾジアゼピン結合部位に作用する化合物がある。これまでに約12万の化合物を評価し、ベンゾジアゼピン結合部位に作用する $\text{GABA}_{\text{A}}\alpha 5$  NAMの新規ケモタイプを見出した。本研究では、新規認知機能改善剤を創製することを目指してこれら化合物を用いた薬理学的研究を行った。

マウス海馬初代神経細胞及びグリア細胞共培養系において多点微小電極 (MEA) による細胞外電位を多変量解析した結果、 $\text{GABA}_{\text{A}}\alpha 5$  NAMはアセチルコリンエステラーゼ阻害剤と類似した電気生理学的反応パターンを示した。一方、NMDA拮抗作用を有するアルツハイマー型認知症治療薬であるメマンチン、及び認知機能促進作用が報告されているD-cycloserineとの類似性は低かった。よって、 $\text{GABA}_{\text{A}}\alpha 5$  NAMで期待される認知機能改善作用はアセチルコリンエステラーゼ阻害剤に類似する可能性がある。

MEA実験において、アルツハイマー病の原因物質と考えられている $\text{A}\beta$ 処置により反応性が変動することを確認した。 $\text{GABA}_{\text{A}}\alpha 5$  NAM及びドネペジルは $\text{A}\beta$ 処置による変化を抑制し、両化合物を共処置することで併用効果が認められた。よって、 $\text{GABA}_{\text{A}}\alpha 5$  NAMは $\text{A}\beta$ による神経活動障害を改善し、更にコリンエステラーゼ阻害剤との併用効果を有する可能性が示され、アルツハイマー病治療薬として有用で

あると考えられた。

経口吸収性を有するGABA<sub>A</sub>α5サブタイプ選択的なNAMであるONO-8590580を見出し、薬理学的プロファイリングを行った。ONO-8590580は海馬長期増強(LTP)を増強した。また、不安及び痙攣を誘発せずに学習記憶障害を改善した。

以上、マウス海馬初代培養における電気生理学的研究から、GABA<sub>A</sub>α5 NAMが既存のアルツハイマー病治療薬と類似した反応を示し、更に既存薬との併用効果を示すことを明らかにした。また、新規ケモタイプのONO-8590580の*in vitro*プロファイルを解析するとともに、*in vivo*評価においてONO-8590580が痙攣及び不安を誘発せずに認知機能を改善することを明らかにした。これらの知見から、ONO-8590580がアルツハイマー病及び他の認知症における認知障害を改善する薬剤になることが期待される。

よって、本論文は博士(薬科学)の学位論文として価値あるものと認める。また、平成31年2月21日、論文内容とそれに関連した事項について試問を行った結果、合格と認めた。